

# LES RELATIONS ENTRE LE GÈNE DE LA DREPANOCYTOSE ET L'INFECTION PALUSTRE EN AFRIQUE INTERTROPICALE (CONGO, BURKINA FASO ET NIGER)

J.F. MOLEZ \*

## RESUME

L'association du gène de l'hémoglobine anormale S (drépanocytose), et du paludisme à *Plasmodium falciparum*, est devenue depuis plus de 25 ans l'exemple classique de la sélection naturelle chez l'homme, et l'illustration du concept de polymorphisme équilibré. En effet, un tel gène déterminant à l'état homozygote une affection peu compatible avec la vie adulte, devrait disparaître au fil des générations. Il n'en est rien et certains auteurs ont proposé pour expliquer son maintien, un avantage sélectif des hétérozygotes AS, vis à vis du paludisme.

Dans les différents faciès étudiés : forêt dense, forêt secondaire dégradée, savane arborée, zone sub-sahélienne, successivement en Rep. Pop. du Congo, au Burkina Faso et en Rep du Niger, on constate qu'il n'y a pas de différence au sujet de l'infection plasmodiale, chez les enfants en fonction de leur génotype hémoglobinique. On ne retrouve pas de différence entre les sujets AA, et les hétérozygotes AS et AC, de même les homozygotes SS, peuvent être infectés comme les autres enfants. En effet ni la prévalence, ni les charges parasitaires à *P. falciparum*, ne sont apparues significativement différentes.

D'autre part, la diversité des manifestations cliniques de la drépanocytose faisant soupçonner un polymorphisme hémoglobinique sous jacent, confirme que les relations paludisme-drépanocytose ne sont pas simples, et que d'autres facteurs hémoglobiniques doivent intervenir pour expliquer le maintien du gène S. C'est ainsi que l'on a constaté un pourcentage élevé d'hémoglobine Bart décelée à la naissance dans les populations africaines. Différentes enquêtes réalisées sur ce continent mettent en évidence une fréquence extrêmement élevée d'une anomalie de l'hémoglobine, l'alpha-thalassémie mineure. Ainsi l'interaction de ces deux anomalies de l'hémoglobine (Hb S, et alpha-Thal.), pourrait expliquer le maintien des hétérozygotes AS dans les populations en Afrique Noire, avec ou sans le paludisme.

\* Chercheur de l'ORSTOM, Laboratoire de Paludologie, b.p. 1386 Dakar, Sénégal

## SUMMARY

The association of the Hb S gene (sickle cell anemia) and *falciparum* malaria, has become the classical example of natural selection in man and the illustration of the concept of balanced polymorphism. ORSTOM research project on the epidemiology of malaria, provided an opportunity to study the relationship of sickle cell trait to malaria in Equatorial and in West Africa. The relationship between Hb S and *Plasmodium falciparum* was studied in different epidemiological facies, in area where malaria is hyperendemic (forest facies : Congo), area with low level malaria, with increased transmission during rain season (sudanese facies : south Burkina Faso), and area with interrupted transmission during the dry season (savanna facies : north Burkina Faso, and south west Niger).

The observations on differences in parasite rates (plasmodic index) in these different countries of Africa with haemoglobin composition of the population (AA, AS, SS and AC) were done. The selective advantage of heterozygotes has not be found, no obvious protective effect can be attributed to Hb S gene. There is no difference statistically significant in incidence of plasmodial infection in the two groups AA and AS, in the studies of the relationship between malaria and the sickle cell trait. Perhaps the selective advantage necessary for the persistence of the S gene can be explained by the extraordinary heterogeneity of haemoglobin genotype in the african populations.

The recent evidence for the multiple independent origins of the Hb S gene in Africa, may have implications for a better understanding of the variable nature of the expression of sickle cell anemia. The variability in SS disease observed in Africa includes also alpha-thalassemia and the persistence of Hb F haemoglobin (F sardinia). Recent studies have shown that alpha-thalassemia modifies considerably the phenotype of sickle cell anemia, diminishing the gravity of the clinical and biological syndrome. The role of the association in the expression and course of sickle cell trait might be more complex than hitherto thought. The alpha gene deletion is very frequent, the high level Bart's haemoglobin ( incidence at birth ), reveals the importance of alpha-thalassemia in Equatorial aera (where malaria is hyper-endemic ), that is among the highest in Africa.

Perhaps the concomitant occurrence of high frequencies of alpha-thalassemia and Hb S is not a coincidence, and this fact propose a reappraisal of the problem of their persistence in Africa. The interaction between these two genes, and their coexistence in the same population, needs to be considered with or without the active presence of *falciparum* malaria.

L'association du gène de l'hémoglobine anormale Hb S (drépanocytose), et du paludisme à *Plasmodium falciparum*, est devenue depuis plus de 25 ans, l'exemple classique de la sélection naturelle chez l'homme, et l'illustration du concept de polymorphisme équilibré, un tel gène déterminant à l'état homozygote une affection peu compatible avec la vie adulte, devrait disparaître au fil des générations. Cependant il n'en est rien, et on a proposé pour expliquer son maintien un avantage sélectif des hétérozygotes AS vis à vis du paludisme

## 1. RÉPARTITION DES GENOTYPES HÉMOGLOBINIQUES

### 1.1. Répartition géographique des enquêtes

Des études sur les relations entre la drépanocytose (électrophorèses d'hémoglobine) et le paludisme (prévalence et charge parasitaire), ont été conduites dans différentes zones géographiques et bio-climatiques du continent africain depuis la zone intertropicale, jusqu' en zone sub-sahélienne. Ces enquêtes faisaient parti d'un vaste programme ORSTOM sur l'étude «des paludismes» en Afrique Noire (Carnevale *et al.*, 1982; Carnevale *et al.*, 1985b). Les études ont tout d'abord été commencées en

Rep.Pop. du Congo, pour se terminer en Afrique de l'ouest ensuite, et selon les localités, les différents biotopes qui ont été étudiés sont (carte Fig. 1) :

—> en Rep. Pop. du Congo : la forêt secondaire, forêt dégradée et la mosaïque forêt/savane,

—> au Burkina Faso et en Rep. du Niger : la savane arborée et la zone sub-sahélienne.

### 1.2. Répartition des génotypes hémoglobiniques

La distribution des différents génotypes hémoglobiniques (Tableaux 1 et 2) entre l'Afrique centrale et l'Afrique de l'ouest est différente (Carnevale *et al.*, 1981; Devoucoux *et al.*, 1983; Devoucoux *et al.*, 1991), en particulier en ce qui concerne l'HbC qui a son épigène sur le plateau voltaïque (carte Fig. 2). On a retrouvé en typage

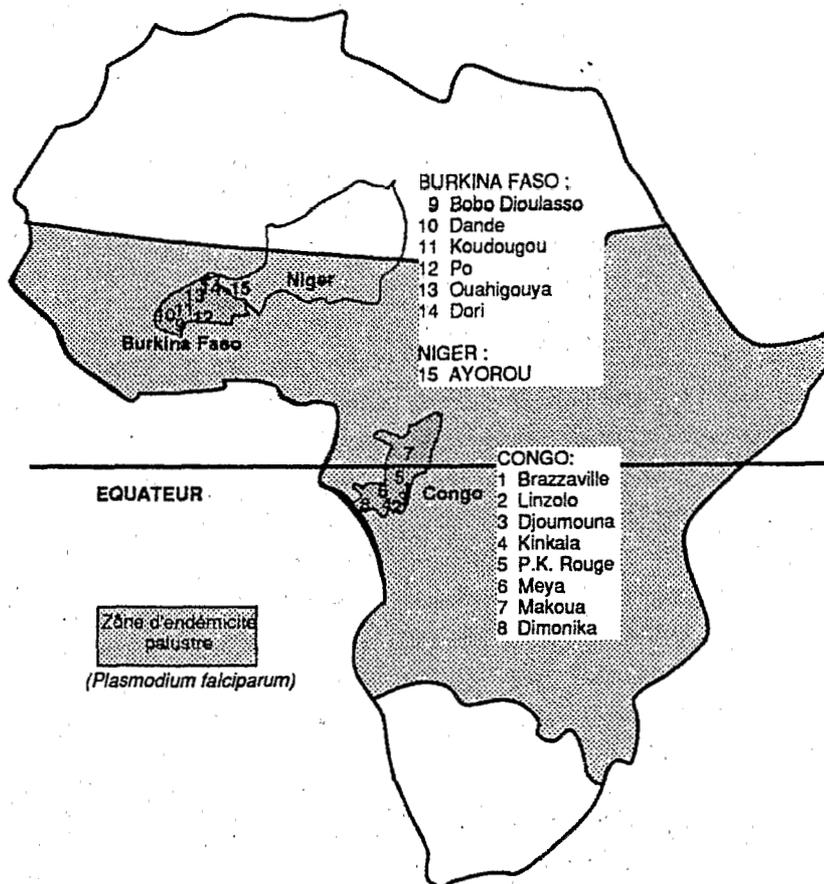
d'hémoglobine de l'Hb A<sup>+</sup> et Hb S, et l'Hb F persistante chez l'adulte est surtout fréquente en Afrique équatoriale.

TABLEAU 1.: FREQUENCE DES GENOTYPES HEMOGLOBINIQUES en Afrique équatoriale : République populaire du Congo

GENOTYPE (%)	AA	AS	SS	Effectif
Brazzaville	74,7	24,2	1,1	740
Linzolo	78	21,5	0,5	943
Djournouna	78,5	21,5	0	218
Kinkala	83,5	16,5	0	436
P.K. Rouge	80,7	19,9	0	165
Maya	66	32,9	1,1	267
Makoua	75,7	24,3	0	189
Dimonika	77,8	22	0,16	600

(Données d'enquêtes in : Carnevale *et al.*, 1981 ; Carnevale *et al.*, 1982 ; Michel *et al.*, 1981 ; Brandicourt *et al.*, 1982 ; et Richard *et al.*, 1984)

Figure 1 Situation Géographique des pays étudiés



**TABEAU 2: FREQUENCE DES GENOTYPES HEMOGLOBINIQUES en Afrique occidentale : Burkina Faso et République du Niger**

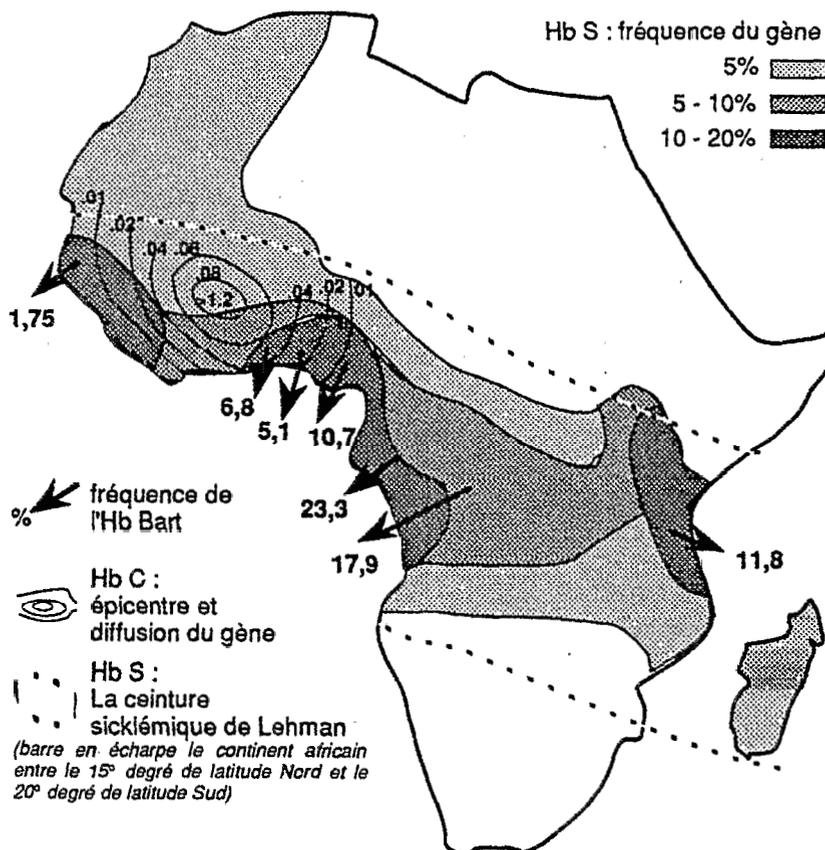
GENOTYPE (%)	AA	AS	AC	SS	SC	CC	Effectif
Bobo-Dioulasso	73	8,1	16,4	0,1	0,9	1,5	1315
Dandé	69,8	10,4	17	0	0,6	2,2	547
Koudougou	71,5	3,7	21,3	0,2	1,3	2	197
Po	70,5	6	20,5	0	1	2	102
Ouahigouya	74,8	4,8	17,4	0	1,5	1,5	190
Dari	81,1	7,6	9,3	0	1,1	1,1	275
Ayorou	76,3	13,2	8,9	0,4	0,2	0,2	374

(Données d'enquêtes in : Devoucoux et al., 1983 ; et Devoucoux et al., 1991)

## 2. MATÉRIEL ET MÉTHODES

Le typage des hémoglobines en électrophorèse a été réalisé, au Centre ORSTOM de Brazzaville en Rep. Pop. du Congo, et dans les Laboratoires du Centre Muraz (ORSTOM-OCCGE) au Burkina Faso. Pour le sang de cordon et la recherche d'hémoglobine Bart, à Brazzaville les prélèvements provenaient de la maternité du dispensaire de Linzolo, et à Bobo-Dioulasso de la maternité de l'Hôpital Général.

**Figure 2 :** Répartition géographique de la drépanocytose et de l'alpha-thalassémie mineure sur le continent africain



Toutes ces enquêtes effectuées sur le terrain (villages de forêt, ou de savane), ont concerné essentiellement des enfants de 6 à 15 ans (sauf pour le Congo en zone urbaine de Brazzaville, pour la tranche d'âge 2-6 ans avec le concours du Service de Pédiatrie de l'Hôpital Général). Les examens parasitologiques en microscopie pour la recherche des hématozoaires du paludisme (*P. falciparum* ou autre espèce plasmodiale) ont été effectués sur frottis de sang, colorés au Giemsa, dans les laboratoires de l'ORSTOM en Rep. Pop. du Congo, et dans les Laboratoires du Centre Muraz (ORSTOM-OCCGE) au Burkina Faso. La méthode de recherche des hématozoaires pour la prévalence plasmodiale et les charges parasitaires, effectuée sur lecture de frottis, ne permet de détecter que les parasitemies supérieures à 200 parasites par mm<sup>3</sup>.

## 3. INFECTION PALUSTRE ET GÉNOTYPE HÉMOGLOBINIQUE

### 3.1 Biotope et niveau de transmission palustre

L'intensité de la transmission palustre est très différente, dans les différents faciès étudiés lors de ces enquêtes :

#### 3.1.1. En Afrique centrale

En zone de forêt dense (localités de Dimonika et de Makoua), il s'agit toujours de forêt anthropisée (forêt primaire dégradée, ou forêt secondaire). Le niveau de transmission dans ce biotope est peu élevé, mais il est caractérisé par sa constance tout au long des douze mois de l'année (Lallemant et al., 1982; Richard, et al., 1984).

En zone de forêt secondaire dégradée (Brazzaville, et localités de Linzolo, Djoumouna et de Kinkala), la transmission palustre est importante toute l'année. Sur le plan épidémiologique le niveau est sursaturant à Linzolo et Djoumouna, sans variations saisonnières notables (Carnevale, 1979; Carnevale *et al.*, 1980).

En zone de mosaïque forêt/savane (localités de P.K. Rouge et de Meya), dans ce biotope, le niveau de transmission est assez élevé toute l'année avec une variation saisonnière qui est un fléchissement de la transmission en période de saison sèche (Brandicourt, 1982; Carnevale *et al.*, 1985a).

### 3.1.2 En Afrique occidentale

En zone de Savane arborée (Bobo-Dioulasso, et localités de Koudougou Dandé et Po), il existe une transmission du paludisme toute l'année, mais avec d'importantes variations saisonnières, avec un niveau de transmission maximum en saison des pluies, et un minimum en saison sèche (Baudon *et al.*, 1983; Robert *et al.*, 1985; Gazin, 1990).

En zone sub-sahélienne (localités de Ouahigouya, Dori et Ayorou), la transmission du paludisme est essentiellement saisonnière, elle est interrompue pendant la saison sèche, et réapparaît avec les pluies (Carnevale *et al.*, 1985b).

### 3.2. Infection plasmodiale et génotype hémoglobinique

**TABLEAU 3.: DISTRIBUTION DES GENOTYPES CHEZ LES SUJETS IMPALUDES en-quêtes en Afrique occidentale : Burkina Faso et Niger**

IMPALUDATION et GENOTYPE (%)	AA	AS	AC	SS	CC	Effectif
Dandé	61,5	57,5	69,5	0	0	333
Ayorou	30,2	27,4	31,5	0	0	460

(\* *P. falciparum* largement majoritaire, *P. malariae* 2 à 4%, et *P. ovale* 0 à 0,5%)

(Données d'enquêtes in : Devoucoux *et al.*, 1983; Baudon *et al.*, 1983; Gazin 1990; et Robert *et al.*, 1985)

**TABLEAU 4.: DISTRIBUTION DES GENOTYPES CHEZ LES SUJETS IMPALUDES\* en-quête en Afrique équatoriale : Congo**

IMPALUDATION et GENOTYPE (%)	AA	AS	SS	Effectif
Dimonika	31,8	28,2	0	1885
Kinkala	24,2	15,3	0	436

(\* *P. falciparum* largement majoritaire, *P. malariae* 9 à 2 %, et *P. ovale* 2,5 à 2%)

(Données d'enquêtes in : Lallemand *et al.*, 1982; Carnevale *et al.*, 1982; et Richard *et al.*, 1984)

**TABLEAU 5 : DENSITES PARASITAIRES\* ET GENOTYPE HEMOGLOBINIQUE enquête à Brazzaville (Service de Pédiatrie) : Congo**

SUJETS PARASITES : Parasitémie sanguine	GENOTYPE HEMOGLOBINIQUE :			Total
	AA	AS	SS	
observé	81	18	5	104
densité + (calculé)	(82,233)	(18,865)	(2,902)	
observé	46	11	1	58
densité ++ (calculé)	(45,86)	(10,521)	(1,619)	
observé	43	10	0	53
densité +++ (calculé)	(41,907)	(9,614)	(1,479)	
EFFECTIF :	170	39	6	215

$\chi^2$  égal à 3,356 / il est inférieur à 9,488 (seuil à 95 %), le test n'est pas significatif

(\* *P. falciparum* largement majoritaire, *P. malariae* 9 à 2%, et *P. ovale* 2,5 à 2%)

(Données d'enquêtes in : Vaisse *et al.*, 1981)

Quantification des charges parasitaires : + = inférieur à 1000 parasites par mm<sup>3</sup> ++ = de 1000 à 10.000 parasites par mm<sup>3</sup> +++ = supérieur à 10.000 parasites par mm<sup>3</sup>

Les tableaux des enquêtes parasitologiques et hématologiques ont fait l'objet d'un poster présenté au Congrès I.N.S.E.R.M. : La Drépanocytose et son Traitement : Le Point en 1985, Pointe à Pitre, 21 - 25 Octobre 1985, Guadeloupe : Carnevale P., Devoucoux R., Molez J.F., Bosseno M.F., Lallemand-Lecoœur S., Lallemand M., Feingold J; et Galacteros F. : Les relations entre le gène de la drépanocytose et l'infection palustre en Afrique (République Populaire du Congo, Burkina Faso et République du Niger).

**TABLEAU 6.: DENSITES PARASITAIRES\* ET GENOTYPE HEMOGLOBINIQUE en-quête au Burkina Faso :village de Dandé**

SUJETS PARASITES : Parasitémie sanguine	GENOTYPE HEMOGLOBINIQUE :			Total
	AA	AS	SC	
observé	65	10	19	94
densité + (calculé)	(67,077)	(10,394)	(18,529)	
observé	55	10	17	82
densité ++ (calculé)	(56,769)	(9,067)	(16,163)	
observé	24	3	5	32
densité +++ (calculé)	(22,154)	(3,538)	(6,308)	
EFFECTIF :	144	23	41	208

$\chi^2$  égal à 0,728 / il est inférieur à 9,488 (seuil à 95 %), le test n'est pas significatif

(\* *P. falciparum* largement majoritaire, *P. malariae* 2 à 4%, et *P. ovale* 0 à 0,5%)

(Données d'enquêtes in : Robert *et al.*, 1985 ; et Gazin 1990)

Quantification des charges parasitaires : + = inférieur à 1000 parasites par mm<sup>3</sup> ++ = de 1000 à 10.000 parasites par mm<sup>3</sup> +++ = supérieur à 10.000 parasites par mm<sup>3</sup>

**TABLEAU 7.: DENSITES PARASITAIRES\* ET GENOTYPE HEMOGLOBINIQUE en-quête au Niger : village d'Ayorou**

SUJETS PARASITES	GENOTYPE HEMOGLOBINIQUE :			Total
	AA	AS	AC	
Parasitémie sanguine				
observé	54	12	8	74
densité + & ++				
(calculé)	(58,449)	(9,116)	(6,435)	
observé	55	5	4	64
densité +++				
(calculé)	(50,551)	(7,884)	(5,565)	
EFFECTIF :	109	17	12	138

$\chi^2$  égal à 3,519 / il est inférieur à 5,991 (seuil à 95 %), le test n'est pas significatif

(\* *P. falciparum* largement majoritaire, *P. malariae* 2 à 4%, et *P. ovale* 0 à 0,5%)

(Données d'enquêtes in : Baudon *et al.*, 1983 ; et Devoucoux *et al.*, 1983)

Quantification des charges parasitaires : + = inférieur à 1000 parasites par mm<sup>3</sup> ++ = de 1000 à 10.000 parasites par mm<sup>3</sup> +++ = supérieur à 10.000 parasites par mm<sup>3</sup>

Au sujet de la prévalence palustre (toutes espèces plasmodiales confondues), au niveau des enquêtes réalisées en Afrique centrale et en Afrique de l'ouest (Tableaux 3 et 4), les résultats montrent qu'il n'existe pas de différence, à propos de l'infection par l'hématozoaire chez les enfants, en fonction du génotype hémoglobinique. Il en est de même pour les charges parasitaires (toutes espèces plasmodiales confondues), dans les différents faciès considérés (Tableaux 5, 6 et 7), on constate qu'il n'y a pas de différence, en ce qui concerne le niveau d'infection plasmodiale chez les enfants (densités parasitaires) en fonction du génotype hémoglobinique (Carnevale *et al.*, 1981; Devoucoux *et al.*, 1983).

### 3.3. Conclusions sur les enquêtes parasitologiques

A partir de toutes ces enquêtes, aucune différence n'est mise en évidence, entre les sujets homozygote AA, et les sujets hétérozygotes AS, ou AC. Ceci, no

seulement pour la prévalence plasmodiale, mais aussi quel que soit le paramètre étudié : sexe, âge, ou splénomégalie. En effet ni la prévalence, ni les charges parasitaires à *Plasmodium* ne sont apparues significativement différentes. Ces observations, confirment d'autres enquêtes, réalisées en Rep. Pop. du Congo (Michel *et al.*, 1981; Vaisse *et al.*, 1981). Il faut savoir qu'il est question presque essentiellement de parasitémies à *P. falciparum*, les autres espèces plasmodiales sont présentes en faible pourcentage; ainsi *P. malariae* représente 9 à 2% et *P. ovale* 2,5 à 2% en Rep. Pop. du Congo (Carnevale *et al.*, 1982), et *P. malariae* représente 5 à 1% et *P. ovale* 1 à 0% dans le sud du Burkina faso et au sud de la Rep. du Niger (Baudon *et al.*, 1983; Robert *et al.*, 1985; Gazin, 1990).

Ces enquêtes parasitologiques et hématologiques étendues aux différents faciès épidémiologiques d'Afrique, où sévit le paludisme, nous confirme que les relations entre le paludisme et la drépanocytose ne sont pas aussi simples qu'on l'a dit. Dans toutes ces zones à transmission palustre, il y a similitude de l'infestation plasmodiale chez les sujets porteurs ou non de l'hémoglobine S. Il faut donc supposer que d'autres facteurs hémoglobiniques doivent intervenir pour expliquer le maintien du gène S, en Afrique Noire sub-saharienne, où toutes les populations sont impaludées (tout au moins en zone rurale). En effet la diversité des manifestations cliniques de la drépanocytose fait soupçonner (Galacteros, 1985), l'existence d'un polymorphisme hémoglobinique sous jacent. Certains facteurs peuvent moduler l'expression de la maladie drépanocytaire, en dehors des conditions d'environnement (climat, conditions socio-économiques etc...), en particulier la persistance héréditaire de l'Hb F, d'Hb A2 et l'existence d'une alpha-thalassémie mineure associée avec l'Hb S.

## 4. LA QUESTION DE L'ALPHA-THALASSÉMIE MINEURE

### 4.1. Existence de l'alpha-thalassémie mineure en Afrique noire

Il existe deux formes d'alpha-thalassémie, la forme homozygote : l'alpha. Thal-1 (-alpha / -alpha) et la forme hétérozygote : l'alpha. Thal-2 (-alpha / alpha. alpha). La forme homozygote (ou alpha-Thal. mineure), est caractérisée par une microcytose, et par l'augmentation de l'hémoglobine Bart (taux égal ou supérieur à 2 %), dépistée à la naissance, dans le sang

de cordon. Dans les populations d'Afrique Noire, il existe une grande variation des fréquences de l'hémoglobine Bart, et il existe une fréquence extrêmement élevée d'une anomalie quantitative de l'hémoglobine : l'alpha-thalassémie mineure (cette présence de tétramères gamma-4, témoigne de l'inactivité à la naissance de un ou de plusieurs gènes alpha).

Ces thalassémies ne sont pas décelables cliniquement, différentes études ont été réalisées en Afrique (Pagnier *et al.*, 1984 a), surtout en zone intertropicale (Baelen *et al.*, 1969; Djembo-Taty *et al.*, 1985; Folayan, 1972), et elles montrent que l'alpha-thalassémie mineure est assez répandue sur ce continent, sur toute la zone géographique comprise entre les tropiques du Capricorne et du Cancer. Pagnier (1983) rapporte que selon les auteurs et les enquêtes, la fréquence l'alpha-thalassémie est de 11,08% en Tanzanie, 17,9% au Zaïre, 6,8% au Togo, 1,75% au Sénégal, et 5,1% et 10,7% au Nigeria, cependant lors de ses enquêtes plus fines, Pagnier (1984b) a trouvé pour l'Afrique occidentale : 20 % au Sénégal et 25 % au Bénin, et pour l'Afrique équatoriale : 25 % en R.C.A. et en Rep. Pop. du Congo.

#### 4.2. Fréquence de l'alpha-thalassémie mineure dans nos enquêtes

Parallèlement aux études sur l'infection palustre, on a recherché la présence d'hémoglobine Bart dans les enquêtes en zone rurale des environs de Brazzaville et de Bobo-Dioulasso. En Rep. Pop. du Congo la fréquence de l'alpha-thalassémie mineure est élevée, à Djoumouna (Lallemant *et al.*, 1986), 23,3 % des nouveaux nés, présentent une teneur en hémoglobine Bart supérieure à 1 % (dans 13,7 % des cas ce taux est élevé, dans 9,6 % il est supérieur à 5 %, et dans 1 à 2 % des cas il est faible). Son association avec un VGM significativement abaissé, permet d'estimer la fréquence des homozygotes alpha-Thal-1 à 7 ou 8 %, et celle des alpha-Thal-2 à près de 40 %. Dans la région de Bobo-Dioulasso, la fréquence de l'alpha-thalassémie mineure, n'est pas négligeable, sur 207 échantillons de sang de cordon étudiés en électrofocalisation (Molez *et al.*, 1986), on a décelé de l'hémoglobine Bart chez 17,6 % des nouveaux nés (dans les 2/3 des cas ce taux est inférieur à 5%, et dans 6 % des cas il est supérieur à 5 %).

## 5. LES RELATIONS ENTRE LE PALUDISME ET LES HÉMOGLOBINOPATHIES

### 5.1. Drépanocytose et paludisme

#### 5.1.1. L'avantage sélectif du drépanocytaire

L'association du gène de l'hémoglobine S anormale (drépanocytose), avec le paludisme est devenue l'exemple classique de la sélection naturelle chez l'homme et l'illustration du concept de polymorphisme équilibré, en effet un tel gène déterminant à l'état homozygote une affection peu compatible avec la vie adulte, devrait disparaître au fil des générations. La drépanocytose se maintenant au sein de ces populations d'Afrique Noire (carte Fig. 2), on a proposé pour expliquer son maintien l'hypothèse d'un avantage sélectif des hétérozygotes AS, vis à vis du paludisme (Allison, 1954; Allison, 1964). Cette idée a été reprise par de nombreux auteurs, car elle était très satisfaisante sur le plan génétique, et parasitologique (Rapert, 1956; Luzzato *et al.*, 1970; Fleming *et al.* 1979; Pasvol, 1980; Cabannes *et al.*, 1984)

Dans les différents faciès étudiés : forêt dense, forêt secondaire dégradée, mosaïque forêt/savane, savane arborée, zone sub-sahélienne, successivement en Rep. Pop. du Congo, au Burkina Faso, et au Niger, on a constaté qu'il n'existait pas de différence au sujet de l'infection plasmodiale chez les enfants, en fonction de leur génotype hémoglobinique. On ne retrouve jamais de différences chez les sujets AA, et les hétérozygotes AS et AC. De même que les homozygotes SS, peuvent être trouvés infectés par *Plasmodium falciparum*. Ainsi, les sujets AS, peuvent faire des accès pernicioeux (Tchokoteu, 1973; Molez *et al.*, 1982), comme tous les autres enfants d'Afrique Noire. Sur 41 cas de neuropaludisme traités à l'Hôpital de Brazzaville en deux ans (Vaisse, comm. pers.), 12,5 % sont des sujets AS. Si le pourcentage de ces hétérozygotes parmi les sujets présentant un accès pernicioeux est inférieur au pourcentage observé dans la population non sélectionnée (18 à 22 %), la différence ne constitue pas un avantage suffisant pour expliquer le maintien du trait drépanocytaire (Carnevale *et al.*, 1982; Carnevale *et al.*, 1984). Ainsi, dans toutes nos enquêtes, ni la prévalence, ni les charges parasitaires à *Plasmodium falciparum*, ne sont apparues significativement différentes (Carnevale *et al.*, 1981; Devoucoux *et al.*, 1983).

### 5.1.2. Multiplicité des anomalies en hématologie-génétique

La mutation drépanocytaire est parfaitement définie, mais sa très grande dispersion (Afrique Noire, Afrique du Nord, péninsule Arabique, Inde), pose le problème de son origine unique ou multiple. Cependant la fréquence maximum de l'Hb S, se rencontre en Afrique Noire sub-sahélienne (voir carte, Fig. 2). Sur le plan évolutif, on a longtemps cru qu'un événement mutationnel unique était à l'origine du gène de la drépanocytose : «Les interprétations quant à l'origine de la mutation reposaient essentiellement sur des données ethnologiques et anthropologiques» (Pagnier, 1984a).

Actuellement, l'origine multicentrique du gène Hb S sur le continent africain, est de moins en moins contestée, des études récentes montrent que la mutation de la drépanocytose est survenue plusieurs fois. Il y aurait une triple origine de la mutation bêta S, qui nous donne trois types différents de drépanocytoses : un type «béninois», un type «sénégalais» (Nagel *et al.*, 1985), et un type «centrafricain» (Pagnier *et al.*, 1984c). Pagnier a mis en évidence ces trois haplotypes, en étudiant 82 à 100 % des chromosomes dans différentes régions d'Afrique Noire, mettant en évidence trois environnements différents du gène bêta S. Aux trois types génétiques d'environnement du gène drépanocytaire, correspondent deux formes hématologiques distinctes. Une corrélation a été recherchée (Streinberg *et al.*, 1975; Pagnier *et al.*, 1984a; Pagnier, 1985; Beuzard, 1985), entre les variations du génotype de la maladie drépanocytaire avec la persistance de l'hémoglobine foetale d'une part, et avec la présence d'une alpha-thalassémie mineure associée d'autre part.

D'autre part, l'expression qualitative et quantitative de l'Hb F serait liée à l'haplotype, les gènes responsables de la synthèse de cette hémoglobine sont transmis en même temps que la mutation beta S. La persistance héréditaire de l'Hb F, est retrouvée à des taux très variables chez l'hétérozygote AS, comme chez l'homozygote SS. Il faut savoir que les globules rouges qui contiennent cette hémoglobine F, ont une survie préférentielle, la falciformation est retardée (inhibition de la polymérisation), et on observe moins de phénomènes d'adhérence sur l'endothélium. Cependant, en Afrique Noire, en plus de sa triple origine

(triple mutation), la drépanocytose n'est pas une, et comme le dit Beuzard (1985) : «Les associations de deux, parfois même de plus de deux anomalies génétiques différentes, constituent le cas le plus fréquent d'un syndrome drépanocytaire majeur. ...La forme homozygote SS, est d'une grande diversité clinique. L'origine de cette diversité est encore bien souvent inconnue.»

## 5.2. Alpha-thalassémie mineure, Hémoglobine S et paludisme

### 5.2.1. Alpha-thalassémie et hémoglobine S

En même temps que l'origine multicentrique du gène de la drépanocytose, et la diversité des manifestations cliniques faisant soupçonner un polymorphisme sous-jacent, il faut reposer totalement le concept admis en génétique et en parasitologie, au sujet du maintien du gène S, grâce au paludisme. En Afrique Noire, on trouve un pourcentage élevé d'association alpha-Thal./ Hb S, aussi se pose le problème d'une sélection des porteurs de cette association qui est plus fréquemment rencontrée en Afrique centrale qu'en Afrique de l'ouest (Adelike *et al.*, 1993).

Sur le plan hématologique, l'alpha-thalassémie mineure modifie profondément le phénotype lié à l'hémoglobine S, notamment chez l'homozygote SS (Shaeffer, 1978), l'alpha thalassémie modifie la biologie, et l'évolution clinique de la maladie (Higgs *et al.*, 1982). Selon Lubin (1985), chez le drépanocytaire l'amélioration clinique, et biologique liée à l'alpha-thalassémie permet une survie plus longue, elle consiste chez l'homozygote SS en une microcytose (déformabilité membranaire moindre et meilleure viscosité), et chez l'hétérozygote AS elle permet d'avoir moins de problèmes circulatoires. Beuzard (1985), précise que chez un hétérozygote AS, la présence d'une alpha-thalassémie mineure, diminue fortement la proportion d'hémoglobine S, en diminuant sa concentration intra érythrocytaire. Shaeffer *et al.*, (1978), expliquent l'expression diminuée de l'Hb S chez les drépanocytaires, par la présence d'une alpha-thalassémie («Competition of normal beta chains and sickle beta-S chains, for alpha chains as post-relational control mechanism»). Ainsi les deux facteurs Hb F et alpha-thalassémie modifient les caractéristiques hématologiques du drépanocytaire, il en serait de même pour l'Hémoglobine A2 qui est assez élevée chez les

drépanocytaires, et encore bien plus chez les thalasso-drépanocytaires (Gini *et al.*, 1989).

### 5.2.2. Alpha-thalassémie et paludisme

C'est Haldane (1949), qui le premier a émis l'hypothèse d'une meilleure protection envers le paludisme chez les sujets thalassémiques, et il faut le remarquer, sans qu'il soit question d'érythrocytes porteurs d'Hb S dans sa communication. Lallemand *et al.*, (1986), se posent la question : «Perhaps the concomitant occurrence of high frequencies of alpha-Thal. and Hb S is not a coincidence. Alpha-Thal. has recently been shown to modify the Hb S homozygous phenotype». Sur le plan parasitologique, il faut savoir que sur modèle animal, les individus possédant une alpha-thalassémie mineure, résistent mieux à l'infection avec l'hématozoaire du paludisme, en présentant des densités parasitaires bien moindres que les sujets normaux (Lapp et Whitney, 1982). Abdalla *et al.*, (1989), soulèvent eux aussi la possibilité d'une protection vis à vis du paludisme conférée par l'alpha-thalassémie.

## 6. LA QUESTION DU MAINTIEN DES HÉTÉROZYGOTES AS EN AFRIQUE

### 6.1. Drépanocytose et paludisme

Selon Carnevale (Carnevale *et al.*, 1981) : «...de nombreuses études n'ont pas confirmé l'hypothèse de Allison, ... si l'avantage des sujets AS vis à vis du paludisme n'existe que dans certaines régions, il devient difficile d'expliquer la distribution du gène S en Afrique. Une réévaluation des coefficients de sélection sera nécessaire ainsi que la recherche d'autres facteurs pouvant expliquer le maintien de ce gène.» A propos du Cameroun J. Mouchet (in : Carnevale *et al.*, 1982), considère qu'il n'y a pas superposition de la répartition quantitative du trait drépanocytairé avec le paludisme : «le pourcentage des AS est de 20 % dans le sud forestier du Cameroun, où le paludisme est comparable à celui du Congo (prévalence 40 à 50 %), il est seulement de 8 % dans le pays Bamiléké, où il n'y a pratiquement pas de paludisme. Par contre, il est seulement de 6,5 % dans le nord, région de Maroua, où sévit un paludisme grave, avec une prévalence de 70 à 90%»

### 6.2. Mosaïque hémoglobinique et paludisme

Plus de cinquante variétés différentes d'hémoglobines ont été découvertes sur le continent africain, et selon Feingold (1985), la carte de répartition géographique de tous ces hétérozygotes, correspondant à toutes ces anomalies de l'hémoglobine, pourrait peut être superposée à la carte de répartition du paludisme en Afrique Noire. Il est intéressant de signaler ici une remarque de Y. Beuzard (1985) : «...l'alpha Thal.1, ne modifie guère d'une manière évidente la sévérité clinique de la drépanocytose homozygote (USA, Jamaïque). Par contre en Afrique où la mortalité des drépanocytaires est beaucoup plus élevée, l'alpha-thalassémie augmente avec l'âge, suggérant son action bénéfique et un avantage sélectif». Pour Pagnier (1985), en étudiant par tranche d'âge le pourcentage de survie des thalassémiques en Afrique Noire (au Bénin en particulier), il semblerait que la combinaison d'une alpha-thalassémie homozygote (alpha-Thal.1), et d'une drépanocytose soit préjudiciable, par contre, l'alpha-thalassémie hétérozygote apporterait un avantage aux drépanocytaires. Il faudrait donc supposer, qu'il existe une survie diminuée chez les sujets à la fois hétérozygotes Hb S et homozygotes alpha-thalassémiques, mais par contre, qu'il existe une survie améliorée pour les doubles hétérozygotes.

L'avantage des hétérozygotes drépanocytaires associant une thalassémie mineure, est difficile à déterminer avec les données dont nous disposons actuellement au niveau des différentes équipes de recherche en Afrique Noire (il faudrait rechercher l'avantage sélectif des hétérozygotes vis à vis du paludisme, en étudiant les gènes de l'hémoglobine dans une zone impaludée non médicalisée!). Comme l'avantage des hétérozygotes drépanocytaires reste nécessaire pour expliquer le maintien du gène S dans la population, et comme la drépanocytose à elle seule ne protège pas de l'infection palustre, on peut envisager que c'est l'interaction entre ces deux anomalies de l'hémoglobine (l'hémoglobine S, et l'alpha-thalassémie mineure), qui pourrait expliquer le maintien des sujets hétérozygotes AS, dans les populations africaines, avec ou sans l'intervention du paludisme.

## BIBLIOGRAPHIE

- ABDALLA S.H., CORRAH P.T. and HIGGS D.R., 1989 - a Thalassemia in the Gambia. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, (Short Report), 83 : 420.
- ADELIKE A.D., LIU J.C., SULZER A.J., HUISMAN T.H.J. 1993 - Frequency of the alpha-Thalassemia-2 gene among nigerian SS patients and its influence on malaria antibody titers. *Hemoglobin*, 17, (1): 73-79.
- ALLISON A.C., 1954 - Protection afforded by sickle-cell trait against subtertian malarial infection. *British Med. Journ.*, Feb.6, 1954, (i) : 290-294.
- ALLISON A.C., 1964 - Polymorphism and natural selection in human populations. Cold Spring Harbor Symposium. *Quant. Biol.*, 24 : 137-149.
- BAELEN H. (van), VANDEPITTE J., and EECKELS R., 1969 - Observations on sickle-cell anaemia and haemoglobin Bart's in Congolese neonates. *Ann. Soc. Belge Med. Trop.*, 49 : 157-164.
- BAUDON D., GAZIN ., REA D., BOUDIN C., OUEDRAOGOL., CARNEVALE P., MOLEZ J.F., LENGANI A. et ROUX J., 1983 - Etude de la morbidité palustre dans une zone de savane arbustive de l'Afrique de l'ouest à paludisme hyperendémique. XXIIIème Conf. Techn. de l'OCCGE, 11-15 avr. 1983, Ouagadougou.
- BRANDICOURT O., 1982 - Contribution à l'étude du paludisme et de sa relation avec la drépanocytose dans la région de Brazzaville (Rep. Pop. du Congo). Thèse Doctorat Médecine, Université de Paris VII.
- BEUZARD Y., 1985 - Génétique des syndromes drépanocytaires majeurs. Comm. Congrès INSERM : La drépanocytose et son traitement, le point en 1985. 21-25 oct. 85, Pointe à Pitre, Guadeloupe.
- CABANNES R. et SANGARE A., 1984 - L'Africain Noir et son hémoglobine. *Gazette Méd.*, 91, (22): 32-39.
- CARNEVALE P., 1979 - Le paludisme dans un village des environs de Brazzaville. Thèse Doctorat Sciences n° 2175, Centre Orsay, Université de Paris Sud.
- CARNEVALE P. et MOUCHET J., 1980 - Le paludisme en zone de transmission continue en région afrotropicale. Comm. Congrès Laveran, Strasbourg, *Cah. ORSTOM, ser. Ent. Med. et Parasitol.*, 18, (2) : 162 - 171.
- CARNEVALE P., BOSSENO M.F., LALLEMANT M., FEINGOLD J., ZOULANI A., MOLINIER M. et MOUCHET J., 1981 - Le paludisme à *Plasmodium falciparum*, et le gène de la drépanocytose en République Populaire du Congo, I Relation entre la parasitémie et le trait drépanocytaire à Djoumouna (région de Brazzaville). *Ann. de Génétique*, 24, (2) : 100-104.
- CARNEVALE P., BOSSENO M.F., LALLEMANT M., MOLEZ J.F., MORAULT B., MOUCHET J., TRAPE J.F., MICHEL R., VAISSE D. et al., 1982 - Le paludisme en milieu rural au Congo. Travaux et Documents de Géographie Tropicale (CEGET-CNRS/ACCT), Table ronde «Tropique et Santé», (4-5-6 octobre 1982), Bordeaux : 109-121.
- CARNEVALE P., BOSSENO M.F., LALLEMANT M., FEINGOLD J., LISSOUBA P., MOLINIER et MOUCHET J., 1984 - Le paludisme à *Plasmodium falciparum* et le gène de la drépanocytose en République Populaire du Congo. *Ann. Génétique*, 24, 100-104.
- CARNEVALE P., BOSSENO M.F., ZOULANI A., MICHEL R. et MOLEZ J.F., 1985 a - La dynamique de la transmission du paludisme en zone de savane herbeuse et de forêt dégradée, dans les environs de Brazzaville (Rep. Pop. Congo). *Cah. ORSTOM, ser. Ent. Med. et Parasitol.*, 22, (2) : 95 -115.
- CARNEVALE P., ROBERT V., MOLEZ J.F. et BAUDON D., 1985b - Les faciès épidémiologiques du paludisme en Afrique sub-saharienne. Comm. VIIème Congrès Fed. Latino. Am. de Parasitol., oct.85, Guayaquil, Equateur.
- DEVOUCOUX R., HURPIN C., CHAIZE J., BAUDON D., BRANDICOURT O., BOUDIN C., ROUX J. et CARNEVALE P., 1983 - Hémoglobinoses S et C et le paludisme à *Plasmodium falciparum*, en Haute-Volta. XXIIIème Conf. Techn. de l'OCCGE, 11-15 avr. 1983, Ouagadougou.
- DEVOUCOUX R., HURPIN C., BAUDON D., MOLEZ J.F., ROUX J., GUILLOUD-BATAILLE M., CARNEVALE P. and FEINGOLD J., 1991 - Population genetics of abnormal haemoglobins in Burkina Faso, West Africa. *Ann. Human Biology* 18, (4) : 295-302.

- DJEMBO-TATY M. et TCHILOEMBAM., 1985 - Etude Epidémiologique des Hémoglobinoses au Congo, portant sur 2257 échantillons de sang de cordon. Comm. Congrès INSERM : La drépanocytose et son traitement, le point en 1985. 21-25 oct. 85, Pointe à Pitre, Guadeloupe.
- FEINGOLD J., 1985 - Epidémiologie de la drépanocytose. Comm. Congrès INSERM : La drépanocytose et son traitement, le point en 1985. 21-25 oct. 85, Pointe à Pitre, Guadeloupe.
- FLEMING A.F., STOREY J., MOLINEAUX L., ISOKO E.A. and ATTAI E.D.E., 1979 - Abnormal haemoglobin in the Sudan savanna of Nigeria. I. Prevalence of haemoglobins and relationship between sickle cell trait malaria and survival. *Annals of Trop. Med. and Parasitol.*, 73 : 161-172.
- FOLAYAN (ESAN) G.J., 1972 - Haemoglobin Bart's in newborn Nigerians. *Brit. J. Haematol.*, 22 : 73.
- GALACTEROS F., 1985 - La drépanocytose chez l'adulte. Comm. Congrès INSERM : La drépanocytose et son traitement, le point en 1985. 21-25 oct. 85, Pointe à Pitre, Guadeloupe.
- GAZIN P., 1990 - Le paludisme au Burkina Faso. Etude épidémiologique de la transmission des indices parasitologiques, de la morbidité et de la létalité. Thèse Doctorat Sciences, 1990, Université de Montpellier 1, 248p.
- GINIE K., KALUILAM., MUKUNAK., MANZOMBI M., et KABAKELE K. 1989 - Hémoglobine A2 comme facteur modérateur de la gravité de la drépanocytose. *Méd. Afr. Noire*, 36, (7), 596-598.
- HALDANE J.B.S., 1949 - The rate of mutation of human genes. *Proceeding of the VIIIème Internat. Congress of Genetics and Hereditas. Suppl.* 35 : 367-373.
- HIGGS D.R., ALDRIDGE B.E., LAMB J., et al., 1982 - The interaction of alpha-thalassemia and homozygous sickle-cell disease. *The New England J. of Med.*, 306, (24) : 1441-1446.
- LALLEMANT M., TRAPE J.F., BRANDICOURT O., CARNEVALE P., MOLEZ J.F., BOSSENO M.F., LALLEMANT-LECOEUR S., RICHARD A. et ZOULANI A., 1982 - Epidémiologie et clinique du paludisme humain en zone forestière. XIVème Conf. Techn. OCEAC, 20-23 avr. 82, Yaoundé, Cameroun.
- LALLEMANT M., GALACTEROS F., LALLEMANT-LECOEUR S., FEINGOLD J., CARNEVALE P., BOUKILA V., MOUCHET J. and ROSA J., 1986 - Hemoglobin abnormalities, an evaluation on newborn infants and their mothers in a maternity unit close to Brazzaville (Rep. Pop. Congo). *Hum. Genet.*, 74 : 54-58.
- LAPP D.F. and WHITNEY B.J., 1982 - Malaria infection in thalassaemic mice. Intern. Congress of Parasitol. ICOPA V, 7-14 aug. 82, Toronto, Canada.
- LUBIN B., 1985 - Drépanocytose : évaluation de la sévérité clinique et facteurs pronostiques. Comm. Congrès INSERM : La drépanocytose et son traitement, le point en 1985. 21-25 oct. 85, Pointe à Pitre, Guadeloupe.
- LUZATTO L., NWACHUKU-JARETT E.S. and REDDY S., 1970 - Increased sickling of parasited erythrocytes as a mechanism of resistance against malaria in the sickle-cell trait. *Lancet*, (i) : 319-321.
- MICHEL R., CARNEVALE P., BOSSENO M.F., MOLEZ J.F., BRANDICOURT O., ZOULANI A. et MICHEL Y., 1981 - Le paludisme à *Plasmodium falciparum*, et le gène de la drépanocytose en République Populaire du Congo. III Prévalence du trait drépanocytaire, en milieu scolaire dans la région Brazzavilloise. *Med. Trop.*, 41, (4) : 403 - 411.
- MOLEZ J.F., PEELMAN Ph., MORAULT B., BOSSENO M.F., CARNEVALE P., VAISSE D. et NZINGOULA S., 1982 - Etude séro-immunologique de 19 accès perniciose chez l'enfant Congolais (17 homozygotes AA, et 2 hétérozygotes AS). XIVème Conf. Techn. OCEAC, 20-23 avr. 82, Yaoundé, Cameroun.
- MOLEZ J.F., BOSSENO M.F. et OUEDRAOGO F., 1986 - Paludisme et périnatalité. Rapport Comm. Santé et Dvpt. 356-83 L-1222, nov. 86, Min. Rech. et Techn. Paris.
- NAGEL R.L., FABRY M.E., PAGNIER R.J., ZOHOUN I., WAJCMAN H., BAUDIN V. and LABIE D., 1985 - Hematologically and genetically distinct forms of sickle cell anemia in Africa (The Senegal Type and the Benin Type). *The New England J. of Med.*, 312 (April 4) : 880-884.

- PAGNIER R.J., LABIE D., LACHMAN H.M., DUNDA-BELKHODJA O., KAPTUE-NOCHEL, ZOHOUN I., NAGEL R.L. et MEARS G.J., 1983 - Human globin gene polymorphisms in West and Equatorial Africa. Distribution and evolution of hemoglobin and globin loci. J. E., Bowman Ed., Elsevier Sc. Publish. Co. Inc., New-York : 145-158.
- PAGNIER R.J., 1984 a - Hétérogénéité génotypique et phénotype de la drépanocytose en Afrique. Thèse Doctorat Sciences, Université de Paris VII, Paris.
- PAGNIER R.J., DUNDA-BELKHODJA O., ZOHOUN I., TEYSSIER J., BAYA H., JAEGER G., NAGEL R.L. et LABIE D., 1984 b - Alpha thalassemia among sickle cell anemia patients in various African populations. *Hum. Genet.*, 68 : 318-319.
- PAGNIER R.J., MEARS G.J., DUNDA-BELKHODJA O., SCHAEFFER-REGO K., BELDJORD C., NAGEL R.L. et LABIE D., 1984 c - Evidence for the multicentric origin of the sickle cell haemoglobin gene in Africa. *Proc. Natl. Acad. Sci., USA*, 81 : 1771-1773.
- PAGNIER R.J., 1985 - Polymorphisme du génome gamma, delta, beta et drépanocytose. Comm. Congrès INSERM : La drépanocytose et son traitement, le point en 1985. 21-25 oct. 85, Pointe à Pitre, Guadeloupe.
- PASVOL G., 1980 - The interaction between sickle haemoglobin and the malarial parasite *Plasmodium falciparum*. *Trans. of the Roy. Soc. of Trop. Med. and Hyg.*, 74, (6) : 701 - 705.
- RAPERT A.B., 1956 - Sickling in relation to morbidity from malaria and other diseases. *Brit. Med. J.*, (i) : 965-966.
- RICHARD A., MOLEZ J.F., CARNEVALE P., MOUCHET J., LALLEMANT M. et TRAPE J.F., 1984 - Epidemiology and clinics of malaria in village of the Mayombe forest (Rep. Pop. Congo). Comm. XI Internat. Congress for Trop. Med. and Malaria. 16-22 Sept. 84, Calgary, Canada.
- ROBERT V., GAZIN P., BOUDIN C., MOLEZ J.F., OUEDRAOGO V. et CARNEVALE P., 1985 - La transmission du paludisme en zone de savane arborée et en zone rizicole des environs de Bobo-Dioulasso (Burkina-Faso). *Ann. Soc. Belge Med. Trop.*, 65, (Suppl.2) : 201-214.
- SHAEFFER J.R., KINGTON R.E., McDONALD M.J. and BUNN H.F., 1978 - Competition of normal beta chain, and sickle haemoglobin beta-S chains, for alpha chains, as post-translational control mechanism. *Nature*, 278 : 631.
- STREINBERG M.H., ADAMS J.G., and DREILLING B.J., 1975 - Alpha Thalassemia in adults with sickle cell trait. *Brit. J. Haematol.*, 30 : 31.
- TCHOKOTEU P.F., 1973 - Contribution à l'étude de la drépanocytose dans le centre de la Rep. du Cameroun. Thèse Doctorat Médecine, Université de Nancy, n° 37, 26 févr 73.
- VAISSE D., MICHEL R., CARNEVALE P., BOSSENO M.F., MOLEZ J.F., PEELMAN Ph., LOEMBEM T., NZINGOULA S. et ZOULANI A., 1981 - Le paludisme à *Plasmodium falciparum*, et le gène de la drépanocytose en République Populaire du Congo. II Manifestations cliniques du paludisme selon la parasitémie et le génotype hémoglobinique. *Med. Trop.*, 41, (4) : 413 - 423.